(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 265/36
C07D 413/04
A61K 31/535

(45) 공고일자 1995년07월14일
(11) 공고번호 특1995-0007757

(21) 출원번호 특1990-0017951
(22) 출원일자 1990년11월07일
(65) 공개번호 특1991-0009682
(43) 공개일자 1991년06월28일

(30) 우선권주장 제(평)1-290727호 1989년11월08일 일본(JP)
제(평)1-315926호 1989년12월05일 일본(JP)
제(평)1-342937호 1989년12월28일 일본(JP)
제(평)2-208548호 1990년08월06일 일본(JP)

(71) 출원인 야마노우치 세이야쿠 가부시키가이샤 모리오카 시게오
일본국 도쿄 츄오-쿠 니혼바시혼쵸 2-쵸메 3-11

(72) 발명자 마쓰모토 유우조
일본국 이바라키 302 토리데-시 쿠와바라 9-6
스즈끼 류지
일본국 이바라키 305 쓰꾸바-시 센젠 1-쵸메 17-10 센젠단찌 202
마쓰히사 아끼라
일본국 이바라키 305 쓰꾸바-시 니노미야 2-5-9-320
다카야마 카즈히사
일본국 이바라키 305 쓰꾸바-시 니노미야 2-5-9-203
우찌다 와타루
일본국 이바라키 300-12 우시쿠-시 카리야-쵸 1-142
아사노 마사하루
일본국 도쿄 174 이타바시-쿠 나카다이 3-27-디-508
요덴 토루
일본국 이바라키 305 쓰꾸바-시 니노미야 2-5-9-205
야나기사와 이사오
일본국 도쿄 177 네리마-쿠 사쿠지이다이 2-22-8

(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 정진수 (책자공보 제4046호)

(54) 벤족사진 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

벤족사진 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약제, 특히 칼륨 채널(K^+ 채널) 활성화제로 유용한 신규한 벤족사진 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이를 함유하는 약제학적 조성물, 뿐만 아니라 이들 유도체 및 염의 제조를 위한 중간물질에 관한 것이다.

본 발명에 따른 벤족사진 유도체 및 이의 염은 K^+ 채널을 활성화시킴으로써 항경련 활성(antispasmodic activity), 즉, 평활근 이완 활성을 나타내는 신규한 형태의 화합물이다.

수축반응에 작용하는 평활근 이완제 및 이완반응에 작용하는 평활근 이완제가 공지되어 있다. 수축반응에 관계하는 약제에는 다양한 흥분성 화학적 전달체 수용체 차단제(excitatory chemical transmitter receptor blocker) 및 칼슘 길항제가 있는 반면, 대표적인 이완반응에 작용하는 약제에는 억제성 화학적 전달체 수용체 흥분제(inhibitory chemical transmitter receptor stimulant) 및 니트레이트가 있다.

최근, K^+ 채널을 활성화시킴으로써 평활근을 이완시키는 약제가 신규한 평활근 이완제로 보고되었다.

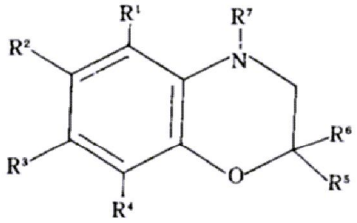
일반적인 흥분성 조직과 대조적으로. 두꺼운 동맥(특히 관상동맥 및 뇌동맥) 및 기관(tracheal) 평활근에 있어, K^+ 채널은 이들 조직이 미숙한 활성화 및 지나친 활성화에 의해 불필요한 정도로 흥분되지 않는 양식으로 작용하는데(이때 관강 크기는 유지된다), K^+ 채널의 생리학적 작용이 손상되는 경우, 일반적인 흥분성 조직에서와 같이 강력한 전기적 흥분이 발생하게 되어 강력한 국소 수축(즉, 경련)이 일어난다. 관상동맥 또는 뇌동맥 및 기관 평활근이 경련하게 되면 협심증, 뇌혈관성 이상 및 천식과 같은 다양한 질병이 발생한다는 것이 공지되어 있다. 그러므로, K^+ 채널 활성화제는 상기 질병을 예방하고 치료하는데 유용할 것이라 믿어진다.

예를들어, K^+ 채널 활성화 작용을 하는 것으로 공지된 화합물중 유럽 특허 제76075호에 기술된 것처럼 4-(2-옥소-1-피롤리디닐)-2H-벤조[b]피란-3-을 유도체가 있다. 본 발명에 따른 화합물은 이러한 공지된 화합물과 구조적으로 상이한 신규의 2H-1,4-벤족사진 유도체이다.

연구의 결과, 강력한 K^+ 채널 활성화 화합물을 발견하려는 시도가 수행되어, 본 발명자들은 하기 일반식(I)의 신규한 벤족사진 유도체 및 이의 염이 강력한 K^+ 채널 활성화제이며, 하기 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물이 상기 벤족사진 화합물 및 이의 염을 제조하는데 중간체로 사용될 수 있음을 발견하였다. 본 발명은 이러한 발견을 기본으로 완결되어졌다.

본 발명은 하기 일반식(I)의 벤족사진 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다 :

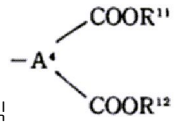
[화학식 1]



(I)

상기식에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐원자이거나 저급 알킬, 할로-치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 니트로, 아미노, 저급 알카노일아미노, 저급 알킬설포닐아미노, 저급 알킬설포닐, 또는 이릴설포닐 그룹이고 ; R^5 및 R^6는 동일 또는 상이하며, 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급 알킬 그룹이며 ; R^7은 하이드록시-저급 알킬 그룹, 임의로 치환될 수 있는 카보사이클릭 그룹, 임의로 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 그룹, 일반식 $-A^1-A^8$ 그룹(여기에서, A^1는 저급 알킬렌 또는 하이드록시-저급 알킬렌 그룹이고 R^8은 임의로 치환될 수 있는 아릴 그룹, 임의로 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 그룹 또는 저급 알케닐옥시 그룹이며, A^1이 비치환 저급 알킬렌인 경우에는 R^8은 페닐 그룹이 아니다), 일반식 $-A^2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^9$ 29 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-A^3-R^{10}$

310

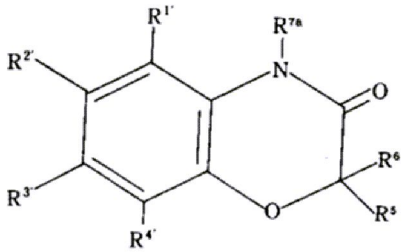
또는 일반식  41112

본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물은 화학적 구조 관점면, 다시 말하면 즉 특이 헤테로사이클릭, 즉 3, 4-디하이드로-2H-1, 4-벤족사진 환이 특이 위치, 즉 환의 4-위치에서 특이 치환체 R^7에 의해 치환되는 점으로 특징지워진다.

예를들어, 당해 기술분야에 3, 4-디하이드로-2H-1, 4-벤족사진 유도체와 유사하게 공지된 것은 4-아실-3, 4-디하이드로-2H-1, 4-벤족사진 유도체이다[참조 : C. B. Chapleo et al.., J. Med. Chem., 32(7), 1627-30(1989)]. 및 4-벤질-3, 4-디하이드로-2H-1, 4-벤족사진 유도체[참조 : JP 1034982(CA III(II) : 97257K), C.B. Chapleo et al., J. Med. Chem., 32(7), 1627-30(1989)]이다. 그러나, 이러한 공지된 화합물이 K^+ 채널 활성화 작용을 한다는 사실은 보고되어 있지 않다.

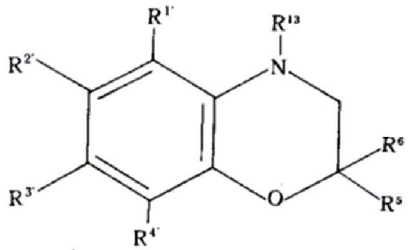
본 발명에 의해 제공되는 중요한 중간물질은 하기 일반식(II) 또는 (III)의 화합물이다 :

[화학식 2]



(II)

[화학식 3]



(III)

상기식에서, R^5 및 R^6은 상기 정의된 것과 동일하고 ; R^1, R^2, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소원자, 할로겐원자, 시아노 그룹 또는 니트로 그룹이며 ; R^{7a}는 옥소 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있는 카보사이클릭 그룹, 또는 일반식 $A^2-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R^{9a}$ 29a13

본 발명에 따른 중간물질(II)는 문헌에 기술되지 않은 신규 화합물이며 일반식(I)의 화합물 및 그룹 R^7로서 그룹 R^{7a}를 함유하는 이의 염을 제조하는데 유용하다. 중간물질(III)은 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹(R^7로서)이 이의 질소원자를 통해 벤족사진 환의 4-위치 질소원자에 결합되는 일반식(I) 화합물의 제조에 유용하다.

본 발명의 목적은 K^+ 채널 활성화제로 유용한, 상기 언급된 화합물(I) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 상기 언급된 화합물(I) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 상기 언급된 일반식(I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는데 중간체로서 유용한 일반식(II) 및 (III)의 화합물과 이들의 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 화합물은 더욱 상세히 기술된다.

상기 및 하기에서 보여질 일반식에 관해 주어진 정의중, 용어 ″저급″은 특별한 다른 언급이 없는한, 탄소수 1 내지 6인 직쇄 또는 측쇄인 탄소쇄를 포함하는 그룹이다.

따라서, ″저급 알킬 그룹″은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 1,2-디메틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 1, 1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필이다.

″저급 알콕시 그룹″은 메톡시, 에톡시, 프로폭시. 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시 (아밀옥시), 이소펜틸옥시, 3급-펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 2-메틸부톡시, 1,2-디메틸프로폭시, 1-에틸프로폭시 및 헥실옥시를 포함한다.

″저급 알케닐옥시 그룹″은 2 내지 6이고 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며, 특히 비닐옥시, 알릴옥시, 1-프로페닐옥시, 이소프로페닐옥시, 1-부테닐옥시, 2-부테닐옥시, 3-부테닐옥시, 2-메틸-1-프로페닐옥시, 2-메틸알릴옥시, 1-메틸-1-프로페닐옥시, 1-메틸알릴옥시, 1,1-디메틸비닐옥시, 1-펜테닐옥시, 2-펜테닐옥시, 3-펜테닐옥시, 4-펜테닐옥시, 3-메틸-1-부테닐옥시, 1-헥세닐옥시, 2-헥세닐옥시, 3-헥세닐옥시, 4-헥세닐옥시, 5-헥세닐옥시를 포함한다.

카복시 그룹 및 직쇄 또는 측쇄 저급 알콜 사이의 에스테르 형성으로부터 기인된 그룹인 ″저급 알콕시카보닐 그룹″은 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 이소부톡시카보닐, 2급-부톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐, 이소펜틸옥시카보닐, 네오펜틸옥시카보닐, 3급-펜틸옥시카보닐 및 헥실옥시카보닐을 포함한다.

″저급 알카노일 그룹″은 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일 및 헥사노일을 포함한다.

″일- 또는 이-저급 알킬아미노 그룹″은 상기 언급된″저급 알킬″ 그룹 또는 그룹들에 의해 아미노 그

룹의 하나 또는 2개의 수소원자를 치환시켜 유도한 그룹이고, 특히 알킬 잔기가 직쇄 또는 측쇄인 저급 알킬 그룹인 모노알킬아미노 그룹(예, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 이소부틸아미노, 펜틸아미노, 이소펜틸아미노 및 헥실아미노) ; 2개의 알킬 잔기가 동일하고 각각이 직쇄 또는 측쇄인 저급 알킬 그룹인 대칭성 디알킬아미노 그룹(예, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디이소프로필아미노, 디부틸아미노, 디펜틸아미노 및 디헥실아미노) ; 및 알킬 잔기가 서로 상이하고 각각이 직쇄 및 측쇄인 저급 알킬 그룹인 비대칭성 디알킬아미노 그룹(예, 에틸메틸아미노, 메틸프로필아미노, 에틸프로필아미노, 부틸메틸아미노, 부틸에틸아미노 및 부틸프로필아미노)이다.

"일- 또는 이-저급 알킬아미노카보닐 그룹"은 카보닐 그룹을 상기 언급된"일- 또는 이-저급 알킬아미노 그룹"에 결합시켜 생성되는 그룹으로 특히 메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, 프로필아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐, 부틸아미노카보닐, 이소부틸아미노카보닐, 2급-부틸아미노카보닐, 3급-부틸아미노카보닐, 펜틸아미노카보닐, 이소펜틸아미노카보닐, 헥실아미노카보닐, 이소헥실아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 디프로필아미노카보닐, 디이소프로필아미노카보닐, 디부틸아미노카보닐, 디펜틸아미노카보닐, 디헥실아미노카보닐, 메틸에틸아미노카보닐, 메틸프로필아미노카보닐, 에틸프로필아미노카보닐, 메틸부틸아미노카보닐, 에틸부틸아미노카보닐 및 프로필부틸아미노카보닐을 포함한다.

저급 알카노일아미노 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며, 포밀아미노, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노, 부티릴아미노, 이소부티릴아미노, 발레릴아미노, 이소발레릴아미노, 피발로일아미노 및 헥사노일아미노를 포함한다.

"저급 알킬설포닐 그룹"은 메틸설포닐, 에틸설포닐, 프로필설포닐, 이소프로필설포닐, 부틸설포닐, 이소부틸설포닐, 2급-부틸설포닐, 3급-부틸설포닐, 펜틸설포닐, 이소펜틸설포닐, 2급-펜틸설포닐, 네오펜틸설포닐, 3급-펜틸설포닐, 헥실설포닐 및 이소헥실설포닐을 포함한다.

"저급 알킬설포닐아미노 그룹"은 상기 언급된 "저급 알킬설포닐 그룹"에 의해 아미노 그룹의 수소원자를 치환시킴으로써 유도되는 그룹이고, 특히 직쇄 또는 측쇄 저급 알킬 설포닐아미노 그룹(예를들어, 메틸설포닐아미노. 에틸설포닐아미노, 프로필설포닐아미노, 이소프로필설포닐아미노, 부틸설포닐아미노, 이소부틸설포닐아미노, 2급-부틸설포닐아미노, 3급-부틸설포닐아미노, 펜틸설포닐아미노 및 헥실설포닐아미노이다)을 포함한다.

바람직하게 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 "저급 알킬렌 그룹"은 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 트리메틸렌, 2-메틸에틸렌, 1-메틸에틸렌, 디메틸메틸렌, 테트라메틸렌, 1-메틸트리메틸렌, 2-메틸트리메틸렌, 3-메틸트리메틸렌, 1-에틸에틸렌, 2-에틸에틴렌, 2,2-디메틸에틸렌, 1, 1-디메틸에틴렌, 에틸메틸메틸렌, 펜타메틸렌, 1-메틸테트라메틸렌, 2-메틴테트라메틸렌, 3-메틸테트라메틸렌, 4-메틸테트라메틸렌, 1, 1-디메틸트리메틸렌, 헥사메틸렌, 1-메틸펜타메틸렌, 4-메틸펜타메틸렌 및 1, 1-디메틸테트라메틸렌을 포함한다.

바람직하게 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 "저급 알케닐렌 그룹"은 비닐렌, 프로페닐렌, 2-프로페닐렌, 1-메틸비닐렌, 2-메틸비닐렌, 부테닐렌, 2-부테닐렌, 3-부테닐렌, 1-메틸프로페닐렌, 1-메틸-2-프로페닐렌, 펜테닐렌 및 1-메틸-1-부테닐렌을 포함한다.

"할로겐원자"는 임의 특정 종류로 제한되지는 않으나 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

"할로-치환된 저급 알킬 그룹"은 상기 언급된 "저급 알킬 그룹"의 수소원 하나 이상을 상기 언급된 "할로겐"원자(들)로 치환시켜 유도된 그룹이다. 예를들어, 할로겐원자가 불소인 경우, 대표적으로 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2.2,2-트리플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2-플루오로-1-메틸에틸이 언급될 수 있다.

"하이드록시-저급 알킬 그룹"은 상기 언급된 "저급 알킬 그룹"의 하나의 수소원자를 하이드록시 그룹으로 치환시켜 유도되는 그룹이며, 특히 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-메틸에틸, 4-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시-메틸프로필, 5-하이드록시펜틸 및 6-하이드록시헥실을 포함한다.

"하이드록시-저급 알킬렌 그룹"은 하이드록시 메틸렌, 1-하이드록시에틸렌, 2-하이드록시에틸렌, 하이드록시메틸메틸렌, 1-하이드록시트리메틸렌, 2-하이드록시트리메틸렌, 3-하이드록시트리메틸렌, 2-하이드록시테트라메틸렌, 2-하이드록시펜타메틸렌 및 2-하이드록시헥사메틸렌을 포함한다.

"하이드록시 또는 저급 알콕시 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있는 저급 알킬렌 그룹"은 상기 언급된 것과 같은 저급 알킬렌 그룹, 상기 언급된 것과 같은 하이드록시 저급 알킬렌 그룹 및 상기 언급된 것과 같은 저급 알콕시-저급 알킬렌 그룹을 포함하며, 예를들어, 치환체 저급 알콕시 그룹이 메톡시 그룹인 경우 저급 알콕시-저급 알킬렌 그룹은 메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸렌, 2-메톡시에틸렌, 메톡시메틸메틸렌, 1-메톡시트리메틸렌, 2-메톡시트리메틸렌, 3-메톡시트리메틸렌, 1-메톡시테트라메틸렌, 4-메톡시테트라메틸렌, 1-메톡시펜타메틸렌, 5-메톡시펜타메틸렌, 1-메톡시헥사메틸렌 및 6-메톡시헥사메틸렌을 포함한다.

"하이드록시-저급 알킬아미노 그룹"은 아미노 그룹의 수소원자 하나를 상기 언급된 "하이드록시-저급 알킬 그룹"에 의해 치환함으로써 유도되며 특히, 하이드록시메틸아미노, 2-하이드록시에틸아미노, 3-하이드록시프로필아미노, 2-하이드록시 -1-메틸에틸아미노, 4-하이드록시부틸아미노, 5-하이드록시펜틸아미노 및 6-하이드록시헥실아미노를 포함한다.

"임의로 치환될 수 있는 저급 알킬렌 그룹"은 치환되는 경우, 바람직하게 치환체로서 아미노 또는 모노-또는 디-저급 알킬아미노 그룹을 갖는다. 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 그룹의 대표적인 예는 이미 상기에 언급되었다.

"카보사이클릭 그룹"은 비방향족 카보사이클릭 그룹, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 그룹을 나타

내며, 이 자체는 방향족 카보사이클릭 환은 아니지만 벤젠 환과 축합될 수 있고, 특히 사이클로프로필. 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 인데닐을 포함한다.

카보사이클릭 그룹은 바람직하게는 상기 언급된 것과 같은 저급 알킬 그룹, 하이드록시 그룹은, 옥소 그룹, 상기 언급된 것과 같은 저급 알킬카보닐 그룹, 하이드록시이미노 그룹 및 저급 알콕시이미노 그룹(예를들어, 메톡시이미노, 에톡시이미노, 프로폭시이미노, 이소프로폭시이미노, 부톡시이미노, 펜틸옥시이미노 및 헥실옥시이미노)으로부터 선택된 하나 이상의 치환체일 수 있다.

"아릴 그룹"은 방향족 탄화수소 그룹으로 바람직하게 페닐 및 나프틸을 포함한다. 아릴 그룹은 각각 독립적으로 상기 언급된 것과 같은 할로겐 원자, 니트로 그룹 등에서 선택된 치환체 하나 이상을 함유할 수 있다.

"아르알킬 그룹"은 상기 언급된 "저급 알킬 그룹"의 수소원자 하나 이상을 상기 언급된 "아릴 그룹"으로 치환시켜 유도되는 그룹이다. 특히, 상기 아릴 그룹의 예로 페닐 그룹이 사용되는 경우, 상기 아르알킬 그룹은 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 2-페닐-1-메틸프로필, 4-페닐부틸, 3-페닐부틸, 3-페닐-2-메틸프로필, 5-페닐펜틸, 6-페닐펜틸, 벤즈하이드릴 및 트리틸을 포함한다.

예를들어, 아르알킬 그룹은 아릴 환상에 상기 언급된 것과 같은 할로겐 원자 및/또는 니트로 그룹 및/또는 알킬 쇄상에 하이드록시 그룹과 같은 치환체 하나 이상을 함유할 수 있다.

"아릴아미노 그룹" 및 "아릴설포닐 그룹"의 아릴 잔기는 상기 언급된 "아릴 그룹"의 경우에서처럼 바람직하게 페닐 및 상기 언급된 "아릴 그룹"의 경우에서처럼 바람직하게 페닐 및 나프틸을 포함한다. 따라서, 아릴아미노 그룹 및 아릴설포닐 그룹의 바람직한 예에는 페닐아미노, 1-나프틸아미노, 2-나프틸아미노, 페닐설포닐, 1-나프틸설포닐 및 2-나프틸설포닐이 포함된다.

"아르알킬아미노 그룹"은 아미노 그룹의 수소원자 하나를 상기 언급된 "아르알킬 그룹"으로 치환시켜 유도된 그룹이다. 아르알킬 그룹의 예로 벤질그룹이 사용되는 경우 언급될 수 있는 대표적인 "아르알킬아미노 그룹"의 예는 벤질아미노이다.

"헤테로사이클릭 그룹"은 벤젠 환을 임의로 축합시킬 수 있는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 그룹(예, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피라닐, 피리딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 티아지닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 크로메닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐 및 퀴녹살리닐)을 포함한다.

이들중 바람직한 것은 N-옥사이드 형태로 전환될 수 있는 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 비방향족 그룹(예, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐 및 퀴녹살리닐), 질소원자를 통해 결합될 수 있고 옥소 그룹으로 치환시켜 락탐 환을 형성할 수 있는 질소-함유 비방향족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클릭 그룹(예, 피롤리디닐, 피페리디닐, 인돌릴 및 이소인돌릴), 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹(예, 벤즈이미다졸일) 및 산소-함유 헤테로사이클릭 그룹(예, 푸릴, 옥솔라닐 및 피라닐)이다.

상기 헤테로사이클릭 그룹은 각각 독립적으로 할로겐원자, 저급 알킬 그룹, 하이드록시 그룹, 저급 알콕시 그룹, 옥소 그룹, 카바모일 그룹, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노카보닐 그룹등에서 선택된 치환체 하나 이상을 함유할 수 있다. 질소-함유 헤테로방향족 그룹은 이에 대한 치환체로서 N-옥사이드를 형성하는 산소를 추가로 함유할 수 있다. 이들 치환체의 대표적인 예는 상기 언급된 것과 같다.

본 발명에 따른 화합물(I) 중에서 특히 바람직한 것은 R^2 및 R^3중 하나가 니트로 또 시아노그룹이거나 할로겐원자이고 다른 하나는 수소원자 또는 니트로 그룹인 화합물, R^7이 N-옥사이드 형태일 수 있고/있거나 저급 알킬 그룹(들)에 의해 임의로 치환될 수 있는 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹인 화합물[예, 1-옥소-2-피리딜 그룹 또는 6-메틸-1-옥소-피리딜 그룹, 옥소-치환된 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹(예, 2-옥소-1-피롤리디닐), 옥소-치환된 카보사이클릭 그룹(예, 2-옥소사이클로펜틸 또는 5-옥소-1-사이클로펜텐-1-일), 일반식 $-A^1-R^8$ 그룹(여기에서 A^1 및 R^8는 상기 정의된 것과 같고, 예를들면, (1-옥소-2-피리딜)메틸이다) 또는 일반식 $A^2-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R^9$ [29]

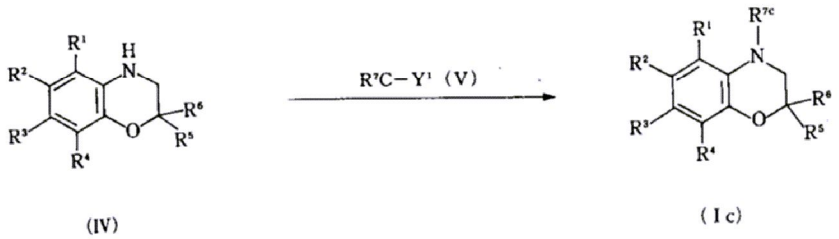
본 발명에 따른 화합물(I)은 산과 함께 염을 형성할 수 있다. 이 화합물은 치환체(들)에 따라서 염기와 염을 형성할 수도 있다. 이러한 염은 무기산(예, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산 및 인산)과의 부가염 및 유기산(예, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 타르타르산, 메탄설폰산 및 에탄설폰산)과의 부가염 및 산성 아미노산(예, 아스파트산 및 글루탐산)과의 부가염, 무기염기(예, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 알루미늄)와의 염, 유기염기(예, 메틸아민, 에틸아민 및 에탄올아민)와의 염, 염기성 아미노산(예, 리신 및 오르니틴)과의 염 및 암모늄염을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물은 치환체(들)에 따라 이중결합 및/또는 비대칭 탄소원자(들)을 가질 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 이들 범위내에서 생성된 다양한 이성체(예, 기하이성체, 토오토머, 광학이성체)를 단독 분리된 형태나 혼합형태로 포함한다.

본 발명에 따른 화합물(I)은 골격 구조 및/또는 다양한 치환체의 특성에 유리하게, 다양한 합성 방법을 적용시켜 제조할 수 있다. 사용가능한 대표적 제조방법이 하기에 제시되었다.

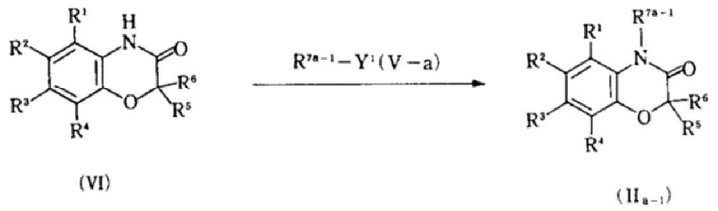
[반응식 1]

방법 1

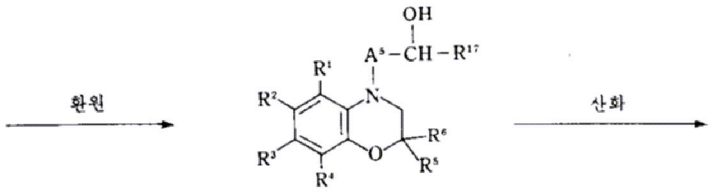


(IV) (Ic)

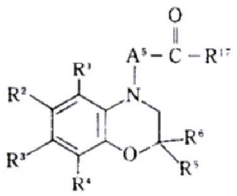
방법 2



(VI) (II_{a-1})

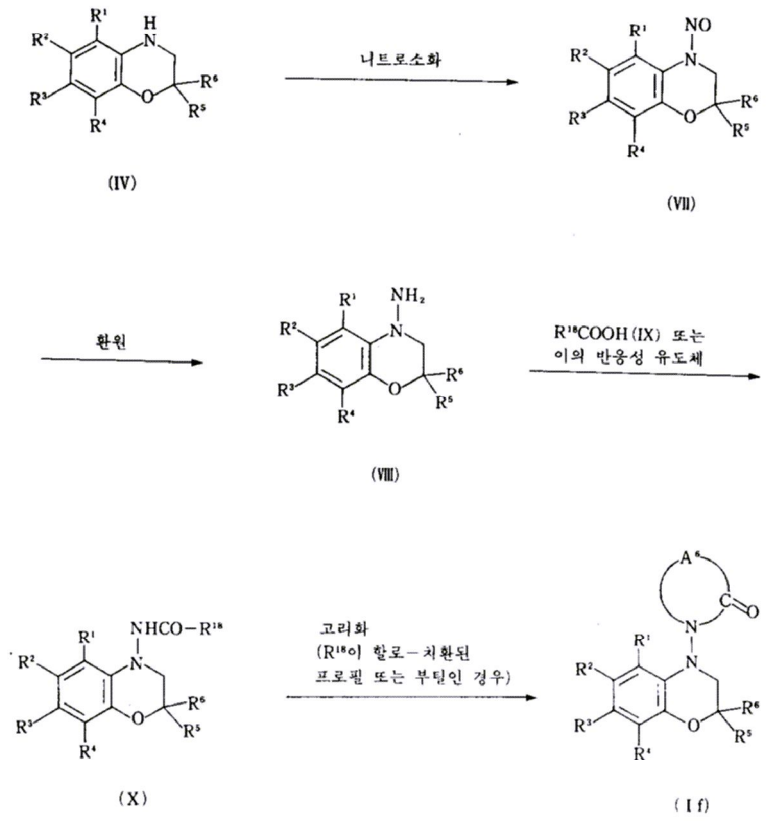


(Id)



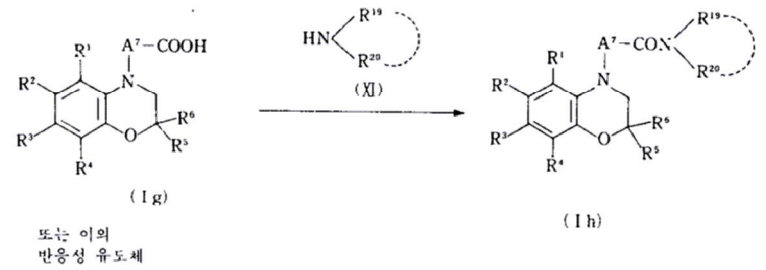
(Ie)

방법 3



(IV) (VII) (VIII) (X) (I f)

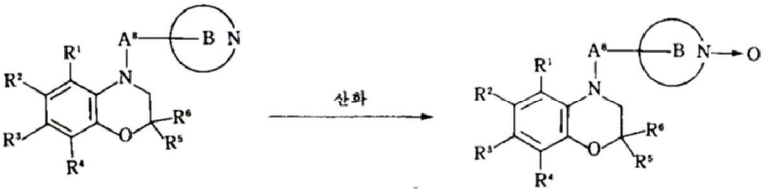
방법 4



(I g) (XI) (I h)

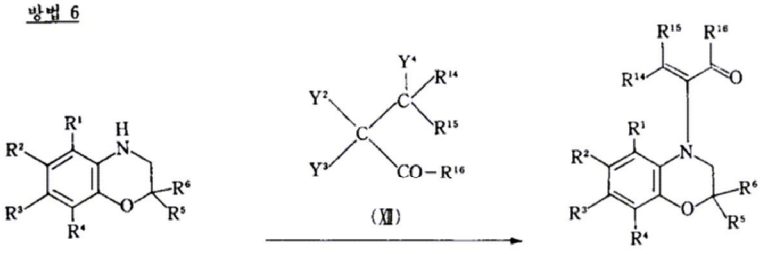
또는 이의
반응성 유도체

방법 5



(I i) (I j)

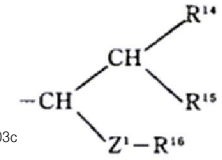
방법 6



(IV) (XII) (I k)

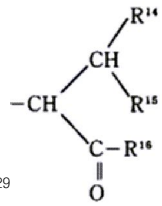
상기식에서, R^1, R^2, R^3. R^4, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, R^7, A^1, R^8, A^2, R^9, A^3, R^{10}, A^4, R^{11} 및 R^{12}는 상기 정의된 것과 같으며 기타 기호는 하기와 같이 정의된다 :

R^{7c}는 환-형성 탄소원자(헤테로 원자는 아님)를 통해 결합될 수 있으며 임의로 치환체(들)을 함유할 수 있는 헤테로사이클릭 그룹, 일반식 $-A^{1c}-R^{8c}$ 그룹(여기에서, A^{1c}는 저급 알킬렌 그룹이고 R^{8c}는 임의로 치환될 수 있는 아릴 그룹, 임의로 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 그룹 또는 저급 알케닐옥시 그룹이고, A^{1c}가 비치환 저급 알킬렌인 경우, R^8은 페닐이다), 일반식 $-A^2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^{9}$ 29 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-A^{3c}-R^{10}$

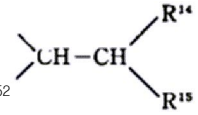


103c

141516117a-1 $-A^2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^9$



29

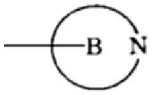


14151652

14179161867 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-A^3-$

31920812 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-A^3-$

3



2332442323

Y^1, Y^2, Y^3 또는 Y^4의 할로겐 원자 또는 R^{18}의 할로겐 원자는 바람직하게 요오드, 브롬 또는 염소원자인 반면, Y^1의 알킬 또는 아릴 설포닐옥시 그룹은 바람직하게 메탄설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 톨루엔설포닐옥시 (특히, p-톨루엔설포닐옥시)이다. 예를들어, Y^1의 에스테르 잔기는 저급 알콕시 그룹(예, 메톡시 또는 에톡시), 또는 N-하이드록시벤조트리아졸, N-하이드록시석신이미드 등과의 활성 에스테르의 잔기이다.

하기에서, 상기의 방법들이 더욱 상세히 기술된다.

[방법 1]

본 발명에 따른 화합물중에서, 일반식(Ⅰc) 화합물은 소위 N-알킬화 반응 또는 N-아실화 반응에 의해 합성될 수 있으며, 이 반응은 질소원자가 유리된 일반식(Ⅳ)의 벤족사진 유도체를 일반식(Ⅴ)의 할라이드, 설포네이트 또는 에스테르와 반응시킴을 특징으로 한다.

상기 반응은 용매없이도 진행될 수 있으나, 일반적으로, 반응에 불활성인 유기용매(예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 헥사메틸포스포아미드, 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 염화메틸렌, 디클로로에탄, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌)에서 수행된다.

이 반응을 수행하는데 있어, 염기[예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 알칼리금속 알콜레이트(예, 칼륨 3급-부톡사이드) 또는 탄산칼륨] 또는 구리촉매(예, 구리, 구리 요오다이드 또는 황산구리)를 사용하는 것이 유리하다.

반응온도는 제한되지는 않으나 반응물에 따라 적절히 결정될 수 있다. 그러므로 반응은 냉각, 실온 또는 가열하면서 수행된다.

[방법 2]

하이드록시알킬 그룹을 갖는 일반식(Id)의 벤족사진 유도체는 일명 N-알킬화 반응 또는 N-아실화 반응

에 의해 제조될 수 있으며, 이 반응은 일반식(VI)의 3-옥소벤족사진 유도체를 일반식(V-a)의 할라이드, 설포네이트 또는 에스테르와 반응시킨 다음, 생성된 일반식 (IIa-1)의 3-옥소-4-치환된 카보닐알킬 벤족사진 유도체를 환원시킴을 특징으로 한다.

카보닐 그룹을 갖는 이러한 일반식(Ⅰe) 화합물은 수득된 화합물(Id)를 상기와 동일한 방법으로 산화시켜 제조할 수 있다.

첫단계의 N-알킬화 반응 또는 N-아실화 반응은 방법 1과 동일하게 수행될 수 있다.

제 2단계 환원은 제 1단계에서 수득된 화합물(IIa-1) 또는 반응혼합물을 환원제(예, 붕소, 바람직하게는 붕소-테트라하이드로푸란 착물 : 이는 시판되고 있음)에 가한 다음, 가열시키거나 환류하에서 가열시킴으로써 유리하게 수행된다.

제 3단계 산화는 스원(Swern) 산화 또는 존스(Jones) 산화법으로 유리하게 수행될 수 있으며, 카비놀 그룹을 카보닐 그룹으로 산화시키는 임의의 다른 방법도 사용할 수 있다. 예를들어, 스원 산화에서, 반응은 반응에 불활성인 유기용매 (예, 염화메틸렌), 바람직하게는 불활성 기체 대기내의 냉각(약 -60℃)시키면서 수행한다. 이러한 조건하에서, 중간체 (Ⅰd)를 활성화된 DMSO(이는 옥살일 클로라이드 및 디메틸설폭사이드로부터 제조된다)로 처리한 다음, 트리에틸아민으로 반응한다.

[방법 3]

본 발명에 따른 화합물중에서, 락탐 환이 질소원자를 통해 벤족사진 환의 4-위치에 결합된 일반식(Ⅰf)의 화합물은 상응하는 할로부티릴아미노 또는 할로발레릴아미노 화합물(Ⅹ)을 고리화시켜 제조할 수 있다.

고리화(환 형성) 반응은 방법 1에서 산 할라이드를 사용하는 N-알킬화 반응에 사용된 것과 사실상 동일한 조건하에서 수행된다. 알칼리 금속 알콜레이트(예, 칼륨 3급-부톡사이드)가 염기로 유리하게 사용된다.

중간물질(Ⅹ)는 화합물(Ⅳ)를 니트로소화시키고, 생성된 니트로소 화합물(Ⅶ)를 환원시킨 다음, 생성된 아미노 화합물(Ⅷ)을 일반식 (Ⅸ)의 카복실산 또는 이의 반응 유도체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

니트로소화 반응에 있어서, 화합물(Ⅳ)은 불활성 용매[예, 알콜(메탄올, 에탄올, 이소프로판올) 또는 아세트산-물]하의 산성 조건하에서 니트로소화제 (예, 아질산나트륨, 아질산 또는 아질산 에스테르)와 반응하며, 이때 온도는 20℃, 바람직하게는 10℃ 이하의 온도를 유지하도록 냉각시키며, 열의 발생이 멈춘 후에는 실온으로 유지한다.

일반적으로, 환원은 수산화나트륨과 같은 염기 존재하에서 냉각 또는 실온하에서 반응에 불활성인 유기용매(예, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알콜)하에서 적절한 환원제[예, 포름아미딘설핀산 또는 붕소수소화물 화합물(예, 디보란 또는 나트륨 보로하이드라이드)]존 사용하여 수행한다. 몇몇 경우에 있어서, 환원은 촉매로서 라니 니켈, 팔라듐-탄소,백금 블랙 또는 팔라듐을 사용하는 촉매 수소화 반응이나 산(예, 염산, 황산 또는 아세트산)과 배합된 철, 주석 또는 아연을 사용하는 화학적 환원반응으로 수행할 수 있다.

아미드화 반응은 통상적 방법으로 수행한다. 화합물(Ⅸ)의 반응성 유도체로서, 에스테르(예, 메틸 에스테르 또는 에틸 에스테르), 산 클로라이드(예, 산 클로라이드 또는 산 브로마이드), 산 아지드 활성 에스테르(예, N-하이드록시 벤조트리아졸 에스테르 또는 N-하이이드록시석신이미드 에스테르, 대칭(symmet-ric)산 무수물 및 알킬카본산, p-톨루엔설폰산, 디페닐포스포릴클로라이드 등과의 혼합된 산무수물이 언급될 수 있다. 화합물(Ⅸ)이 유리형태로 아미드화 반응을 하는 경우, 디사이클로헥실카보디이미드, 1, 1'-카보닐디이미다졸, 디페닐포스포릴 아지드 또는 디에틸포스포릴 시아나이드와 같은 축합제를 사용한다. 상기 반응에 불활성인 유기용매(예, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알콜, N,N-디메틸 포름아미드, 피리딘, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 에테르, 벤젠, 톨루엔, 크실렌. 염화메틸렌, 디클로로에탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴)하에서, 일반적으로 실온하 또는 가온하에서 또는 임의의 반응 유도체에 대해서는 냉각하에서, 염기[예, 유기염기 (예, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 디메틸 아닐린 또는 N-메틸모르폴린) 또는 무기염기(예, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)] 존재하에서, 화합물(Ⅷ)에 대하여 동몰 또는 과량인 화합물(Ⅸ) 또는 이의 반응성 유도체를 사용하여 수행한다.

[방법 4]

본 발명에 따른 화합물중, 일반식(Ⅰh)의 화합물은 일반식(Ⅰg)의 카복실산 또는 이의 반응유도체를 일반식(Ⅸ)의 아민 또는 이의 염과 반응(아미드화)시킴으로써 제조할 수 있다.

아미드화 반응은 상기 언급된 방법 3에서 중간체(Ⅹ)를 제조하기 위한 아미드화 반응과 동일한 반응조건하에서 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

화합물(Ig)와 상응하는 에스테르 화합물을 사용하는 경우, 이 에스테르 화합물은 가수분해될 수 있으며 생성된 화합물(Ig)은 상기 언급된 아미드화될 수 있다. 가수분해는 바람직하게 산(예, 트리플루오로아세트산) 또는 염기[예, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)의 존재하에서 통상적인 방법으로 수행할 수 있다.

[방법 5]

일반식 (Ij)의 N-옥사이드 화합물은 상응하는 질소-함유 헤테로사이클릭 화합물(Ⅰi)을 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

산화는 실온하 또는 가온시키며 반응에 불활성인 유기 용매[예, 염화메틸렌, 디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 알콜(예, 메탄올) 또는 에테르]하에서 산화제[예, 과산화수소, 무기과산(예, 과인산, 크롬

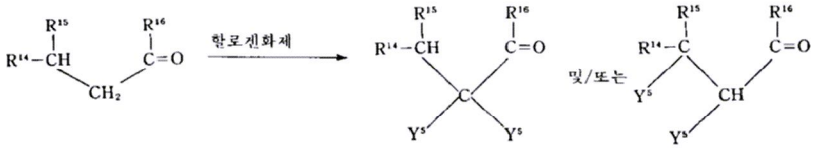
산무수물, 과황산 또는 과황산 칼륨) 또는 유기과산(예, 벤조산, m-클로로퍼벤조산, 퍼포름산, 트리플루오로퍼아세트산, 퍼프탈산, 퍼말레산 또는 퍼아세트산)]를 사용하여 수행할 수 있다.

[방법 6]

본 발명에 따른 화합물중, 일반식(I k) 화합물은 화합물(IV)을 일반식(Ⅷ)의 디할라이드 또는 디케톤과 반응시켜 제조할 수 있다.

디할라이드 화합물은 불활성 유기용매(예, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, N, N-디메틸포름아미드, 에테르, 디옥산, 벤젠 또는 아세트산)내에 산 촉매 또는 라디칼 개시제 (예, 벤조일퍼옥사이드, 아조비스이소부티로 니트릴 또는 할로겐화수소)의 존재하에서 카보닐에 대한 알파 위치에 활성수소가 있는 상응하는 카보닐 화합물을 실온하 또는 가열하면서 할로겐화제(예, 할로겐 기체, N-브로모석신이미드, 염화설푸릴 또는 염화구리)와 반응시킴으로써 제조될 수 있으며, 반응도식을 하기에 나타내었다.

[반응식 2]



상기식에서, R^{14}, R^{15}및 R^{16}은 상기 정의한 바와 같으며, R^{5}는 할로겐 원자이다.

화합물(IV)와 디할라이드 또는 디케톤과의 반응은 반응에 불활성인 유기용매(예, 염화메틸렌, 디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 에테르, 디옥산. 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌)내에, 화합물(IV)이 디케톤과 반응하는 경우에는, 산 촉매[예, 유기산(예, p-톨루엔설폰산 또는 메탄설폰산) 또는 루이스산(예를들어, 사염화티탄)]의 존재하에서, 또는 화합물(IV)가 디할라이드와 반응하는 경우에는, 염기(예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, N, N-디메틸아닐린 또는 N-메틸모폴린)의 존재하에서, 가열, 바람직하게는 환류하에서 가열시키면서 화합물(IV)에 대해 동량 또는 과량의 화합물(Ⅺ

벤족사진 골격의 제 3-위치에 옥소 그룹이 존재한다는 점에서 본 발명에 따른 화합물과 상이한 중간물질(Ⅱ)는 카보닐 그룹이 방법 2에서와 같이 환원되지 않는다는 것을 제외하고는 본 발명에 따른 화합물에 대해 언급된 것과 본질적으로 동일한 방법으로 제조될 수 있다.

따라서, 예를들어, R^{7a}가 옥소 그룹 및 저급 알킬 그룹 하나 이상에 의해 임의로 치환될 수 있고 N-옥사이드 형태일 수 있는 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹인 일반식 (Ⅱ)의 화합물은 상기 방법 1,3 또는 5를 사용하여 제조할 수 있다. R^{7a}가 하나 이상의 옥소 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있는 카보사이클릭 그룹인 상기 일반식(Ⅱ)의 화합물은 방법 6을 사용하여 제조할 수 있다. 일반식 $-\underset{O}{\overset{1}{A}}-R^{8a}$ 그룹이 포함된 상기 일반식 (Ⅱ)의 화합물은 방법 1 또는 5에 의해 제조될 수 있고 일반식 $-A^{2}-\underset{O}{C}-R^{9a}$

최종 생성물, 즉 본 발명에 따른 화합물(I)을 수득하기 위해, 중간체(Ⅱ)는 이의 4-위치 치환체가 보란과 같은 환원제와 쉽게 환원될 수 있는 카보닐 그룹을 함유하는 경우 방법 2가 적용된다. 4-위치 치환체가 비환원성인 치환체인 경우, 중간체(Ⅱ)는 보란으로 직접 환원시켜 상응하는 화합물(I)을 수득할 수 있다.

중간물질(Ⅲ)은 방법 3의 단계 (단계 1 및 2)를 적용시켜 제조할 수 있으며, 본 발명에 따른 화합물은 방법 3의 연속 단계를 적용시킴으로써 유도할 수 있다.

상기 언급된 방법의 각 반응단계에 소요되는 반응시간은 다양한 반응조건에 따라서 적합하게 결정되어야 한다.

각 반응에서 수득된 생성물은 쉽게 분리 및 정제할 수 있다.

예를들어, 반응이 완결된 후, 반응혼합물을 과량의 물 또는 빙수에 붓고, 유기물질은 적절한 유기용매(예, 염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 디에틸 에테르 또는 에틸 아세테이트)로 추출하고, 추출물 층을 건조시킨 후, 용매를 증발시키고 잔사를 재결정 또는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제시켜 순수한 형태의 목적하는 중간체 또는 생성물을 수득한다. 재결정 및/또는 컬럼 크로마토그래피에 사용되는 용매는 헥산, 벤젠, 염화메틸렌, 클로로포름, 에틸아세테이트, 아세톤, 에탄올, 메탄올 등 및 이들의 혼합물에서 적절히 선택될 수 있다.

몇몇 경우에, 반응생성물은 반응이 진행됨에 따라 결정으로 석출될 수 있다. 이러한 경우, 여과에 의해 결정성 침전을 수집하고 이를 적절한 유기용매로부터 재결정시킴으로써 더욱 쉽게 분리 및 정제할 수 있다.

상기 언급된 것과 같이, 본 발명에 따른 화합물은 다양한 형태의 입체이성체를 포함한다. 기하이성체 및 토오토머는 개별적 이성체로 분리될 수 있으며, 각각의 이성체는 예를들어 이성체들간의 물리적 특성의 차이에 의해 정제할 수 있다.

광학이성체는 적합한 출발물질을 사용하여 제조될 수 있거나 라세미체 혼합물의 광학 분해(optical resolution)에 일반적으로 사용되는 기술, 예를들면, 상기 목적을 위해 일반적으로 사용되는 광학적으로

활성인 산(특히 타르타르산)을 사용하여 부분입체이성체 염을 형성시킴을 특징으로 하는 광학분할기술에 의해 정제된 형태로 수득할 수 있다.

본 발명에 의해 제공되는 화합물은 K^+ 채널 활성화 작용이 있으며 허혈성 심장질환(예, 협심증 및 심근경색증) 및 심장혈관 질환[예, 고혈압 및 관련질병(동맥경화, 비만증, 과지방혈증 등), 울혈성 심장마비, 부정맥 및 말초 혈관 질환(탈모증 등)]의 예방 및 치료에 유용하다.

또한, 본 발명에 따른 화합물은 평활근 수축과 관련된 다양한 질환[예, 뇌혈관 질환상(뇌혈관경련, 편두통. 현기증 등), 호흡계 이상(가역적 기도 폐쇄증, 과민성 기도 폐쇄증, 천식 등), 위장 질환(궤양, 신경성 위장 질환, 과민성 대장증후군, 다발성 게실중, 담즙 폐쇄증 등), 시각 및 청각 장애(내이질환, 청각 기관 질환, 녹내장 시력장해, 안구 고혈압 등), 요로 질환(신장질환, 신장석의 이동과 관련된 질환, 빈뇨, 배뇨장해, 실금 등), 생식기 질환(조산, 월경장해 등)]등을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 비정상적인 혈당수준에 기인된 질환(저혈당증, 당뇨병 등) 및 비정상적인 심전도계에 기인된 질환(부정맥 등)을 치료하기 위한 약제로도 유용하다.

본 발명에 따른 화합물의 약리학적 작용은 하기 언급된 시험방법으로 설명될 수 있다. 따라서, 본 발명 화합물의 K^+ 채널 활성화 작용은 분리된 조직내에 10^{-9} 내지 10^{-4}M 범위의 농도에서 나타났다. 이 화합물이 정맥내로 1 내지 1,000μg/kg 범위의 복용량을 투여하는 경우 혈압이 감소되고 관상 혈류가 증가되며, 0.3 내지 100μg의 범위의 복용량을 관상 동맥 투여하는 경우, 관상동맥을 이완시킨다. 또한, 본 발명에 따른 일부 화합물의 저혈압 및 관상 혈관 확장 활성은 장기간 동안 효과적인 것으로 밝혀졌다.

본 발명에 따른 화합물들중 다양한 형태의 화합물의 약리학적 효과를 지지하기 위한 시험방법을 하기에 기술하였다.

시험방법 :

(1) 3,4-디아미노피리딘-유도된 주기적 수축 효과

우치다(Uchida) 및 스기모토(Sugimoto)의 방법[참조 : Myakkangaku, 24, 133-143, 1984)을 사용한다. 암컷이든 수컷이든 한쪽의 잡종개를 펜토바비탈(30mg/kg, 정맥내 투여)로 마취시키고 출혈시켜 사망시킨 후 각각으로부터 심장을 절취한다. 크렙스-헨셀라이트(Krebs-Henseleit) 용액내에서 좌측 관상 회선브랜치 (coronary circumflex branch) 또는 전방 강하브랜치(anterior descending branch)를 분리시킨후 약 2mm 폭의 고리로 절단한다. 고리 조작을 강철 고리에 고정시키고, 1.0g의 신장 부하(tension load)하에서 95% O_2-5% CO_2 기체 혼합물로 통풍시키면서 크렙스-헨셀라이트 욕(37℃)에서 현수시킨다.

시료를 30분간 안정화시킨후 3,4-디아미노피리딘(10mM)을 가하여 주기적 수축을 유도한다.주기적 수축의 폭 및 주기가 거의 꾸준할때 시험 화합물을 누적적으로 가하기 시작한다. 수축의 폭 및 주기에 대한 농도-반응 곡선을 작성하고 효능을 평가한다.

수축의 주기에 대한 억제 효과를 표 1의 컬럼(1)에 나타내었다.

(2) 심장 혈관계에 대한 효과

암컷이든 수컷이든 한쪽의 잡종개를 펜토바비탈 30mg/kg(정맥내 투여)로 마취시키고, 기관 삽관(tracheal intubation) 후에 인공호흡하에서 시험을 수행한다. 흉강 절개후, 심박도수, 혈압, 좌측 심실 혈압, 최대 dLVP/dt, 폐동맥 혈압, 중추정맥 혈압, 심박출량 및 관상 동맥 혈류를 측정한다. 시험 화합물을 대퇴 정맥내 장치된 캐뉼라를 통해 투여한 다음 효능을 평가한다.

표 1의 컬럼(2)에는 백분율 감소(△%)로 표현된 평균 혈압(MBP)-저하 효과를 보이고 있다.

(3) 관상동맥 혈관 확장 효과

암컷이든 수컷이든 한쪽의 잡종개를 펜토바비탈 30mg/kg(정맥내 투여)으로 마취시키고 기관 삽관에 의한 인공호흡하에서 시험한다. 흉강 절개후, 좌측 관상 회선 브랜치를 일정한 압력으로 체외 회로를 통해 총경동맥으로부터 유래하는 자가 혈액으로 환류시킨다. 관상동맥 혈류를 체외 회로내 장치한 전자기 혈류 탐침으로 측정한다. 시험 화합물을 체외 회로를 통해 관상동맥으로 직접 투여하고 관상동맥 혈관 복장 효과를 평가한다.

시험 화합물의 관상동맥 혈관 확장 효과의 지시자로서 파파베린 300μg을 관상 동맥내 투여하여 나타난 반응을 100%로 해서 이에 대해 반응의 백분율을 결정하고. 혈류가 100%(ED_{100pap}) 증가하기에 충분한 양을 계산한다.

시험 결과 :

[표 1]

실시예 번호	(1) IC_{50}(μM)	(2) MBP[μg/kg i.v.(Δ%)]
1	0.01	3(−16)
2	0.24	10(−20)
38	0.07	10(−23)
41(4)	0.05	3(−20)
56	0.02	3(−11)
70	0.01	10(−9)
크로마칼림	0.39	10(−28)

이어서, 실시예 1 및 2에 관하여, 의식있는 자발성 고혈압 쥐(spontaneously hypertensive rats. SHR에 경구 투여된 시험화합물의 저혈압 효과와 마우스에서의 정맥내 급성 독성을 측정한다.

시험 방법 :

(1) 고혈압 효과

오카모토-아오키 (Okamoto-Aoki)종의 자발성 고혈압 래트(SHR를 펜토바비탈 60mg kg 복강내 투여)으로 마취시킨다. 이어서, 혈압 측정용 캐뉼라를 좌측 총경 동맥에 장치시키고, 캐뉼라의 다른 끝을 후부 목으로부터 체외로 나오게 한다. 수술후 4 내지 5일의 안정화 후 마취하지 않은 상태에서, 제한없이, 혈압 및 심박도수를 측정한다. 시험 화합물을 0.5% 메틸 셀룰로오즈 용액에 현탁시키고, 이 현탁액 5ml kg의 용적으로 경구투여하며 효능을 평가한다.

표 2는 △%로 표현된 평균 혈압(MBP) -저하 효과를 나타낸다.

(2) 급성 독성 효과

미측 정맥 (caudal vein)내로 투여된 시험 화합물의 급성 독성 복용량(LD_{50})을 숫컷 마우스에 대해 상하법 (up and down method)으로 측정한다.

표 3은 급성 독성 복용량(LD_{50})을 나타낸다.

시험 결과 :

[표 2]

실시예 번호	복용량(μg/kg p.o.)	MBP(Δ%)
1	30	−25
2	300	−40
크로마칼림	300	−35

[표 3]

실시예 번호	LD_{50}(mg/kg i.v.)
1	50.4
2	>60
크로마칼림	49.7

본 발명에 따른 화합물(I) 또는 이의 염은 일반적인 담체, 부형제 및/또는 기타 첨가제와 함께 활성성분으로 하나 이상의 상기 화합물 또는 이의 염을 함유하는 칼륨 채널 활성제로 사용할 수 있고 이들은 경구 또는 비경구 투여에 적합한 형태, 예를들면 정제, 구강정제, 분제, 미세과립제, 과립제, 캅셀제, 환제, 경구투여용 액제(시럽도 포함), 주사약, 흡입제, 좌약, 경피투여용 액제, 연고, 경피치료 시스템 또는 경점막 치료 시스템(예, 구강내용), 점막을 통한 투여용 액제(예, 비후 액제) 등으로 사용될 수 있다.

상기 다양한 제제에 사용되는 담체 또는 부형제는 약제학적으로 허용가능하며 비독성 고체 또는 액체 물질 예를들어, 락토오즈, 마그네슘 스테아레이트, 전분, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아라비아검, 올리브유, 참기름, 카카오버터, 에틸렌 글리콜 및 일반적인 약제학적 용도의 기타 물질들이다.

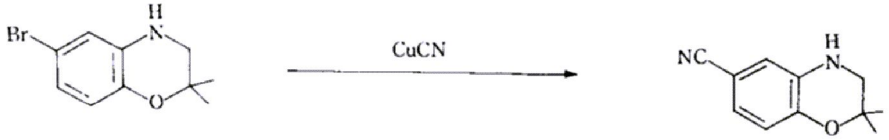
본 발명에 따른 화합물의 임상학적 복용량은 치료할 질병, 증상, 환자의 체중, 나이 및 성별, 투여 경로 및 이외의 인자에 따라 적절히 결정되어야 한다. 그러나, 일반적으로 성인의 일일 복용량은 경구투여의 경우에는 1인당 0.1 내지 300mg이고 정맥내 투여의 경우에는 1인당 0.06 내지 100mg이다. 이러한 복용량은 1회, 또는 2 내지 4회로 분할하여 복용한다.

하기의 실시예 및 용량 형태 제조실시예는 본 발명을 더욱 상세히 설명하고 있다. 출발화합물은 일부의

신규 화합물을 포함한다. 공지된 화합물로부터 이러한 신규 화합물을 제조하는 대표적인 방법은 하기의 참조실시예에 기술하였다. 특별한 지시가 없는 한 하기에 사용되는 비율은 용적을 기준으로 한 것이다.

[참조실시예 1]

[반응식 3]



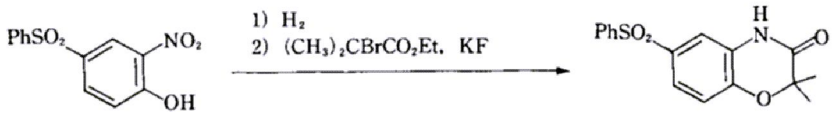
6-브로모-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-2H-1,4-벤족사진 480mg, 시안화 제 1구리 206mg 및 N,N-디메틸포름아미드 5mg의 혼합물을 130℃에서 4시간 동안 교반하고, 150℃에서 5시간 동안 더 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 에틸렌디아민 0.5ml 및 물 10ml로 희석시키고 벤젠으로 추출시킨다. 유기층을 물로 세척시키고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨후, 용매를 증류 제거한다. 잔사를 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하고 에틸 아세테이트-헥산(10 : 1)을 사용하여 용출시킨다. 용출물로부터 수득된 조 결정을 헥산으로 세척시키고 건조시켜 6-시아노-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-2H-1,4-벤족사진 160mg을 수득한다. 이 화합물은 하기의 물리화학적 특성을 갖는다.

i) 융점 : 102-103.5℃

ii) 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.37(6H,s), 1.5-2.5(1H,s), 3.12(2H,s), 6.77(1H,d), 6.86(1H,d), 6.97(1H,dd)

[참조실시예 2]

[반응식 4]



무수 에탄을 120ml에 2-니트로-4-페닐설포닐페놀 11.05g을 가하여 현탁시킨 다음 수소 스트림하에서 환원시키기 위해 촉매량의 라니 니켈을 대기 온도 및 대기압하에서 가한다. 환원반응이 완결된 후, 촉매를 여과제거하고 용매를 증류 제거한다. 잔사를 감압하에서 건조시켜 조 2-아미노-4-페닐설포닐 페놀 9.73g을 수득한다. 이 생성물을 N,N-디메틸포름아미드 19ml에 용해시키고, 용액을 칼륨 플루오라이드 5.89g, 에틸 2-브로모이소부티레이트 7.61g 및 N, N-디메틸포름아미드 11ml의 혼합물에 적가한다. 이어서 혼합물을 60℃에서 밤새 교반시킨다. 반응혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 유기상을 물로 세척시키고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 용매를 증류제거한다. 잔사를 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피시키고 헥산-에틸 아세테이트(2 : 1)로 용출시킨다. 용출물로부터 수득한 조 결정을 에탄올 15ml로부터 재결정하여 3,4-디하이드로-2,2-디메틸-3-옥소-6-페닐설포닐-2H -1,4-벤족사진 4.706g을 수득한다.

본 화합물은 하기의 물리화학적 특성을 갖는다.

i) 융점 : 153-157℃

ii) $C_{16}H_{15}NO_4S$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 60.55, H ; 4.76, N ; 4.41. S ; 10.10

실측치(%) : C ; 60.62, H ; 4.79, N ; 4.25, S ; 10.13

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.52(6H,s), 6.99(1H,d), 7.3-7.6(5H,m), 7 8-8.0(2H,m), 9.27(1H,s)

[참조실시예 3]

일반적으로 하기의 화합물을 참조실시예 2와 동일한 방법으로 합성한다.

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-메틸설포닐-3-옥소-2H -1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 241-243℃

ii) $C_{11}H_{13}NO_4S$에 대한 원소분석

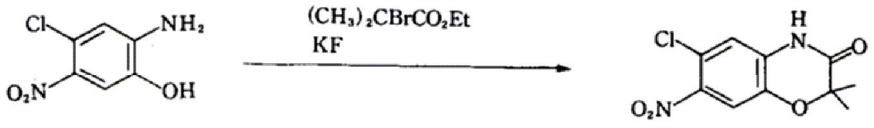
계산치(%) : C ; 51.75, H ; 5.13, N ; 5.49, S ; 12.56

실측치(%) : C ; 51.74, H ; 5.13, N ; 5.43. S ; 12.56

iii) NMR 스펙트럼(DMSO-d_6) δ(ppm) : 1,43(6H,s), 3.15(3H,s), 7.15(1H,d), 7.3-7.6(2H,m), 10.54(1H,s)

[참조실시예 4]

[반응식 5]



칼륨 플루오라이드 40g, 에틸 2-브로모이소부티레이트 40ml 및 N,N-디메틸포름아미드 200ml의 혼합물에 2-아미노-4-클로로-5-니트로페놀 49.1g을 가하고, 총 혼합물을 60℃에서 4일간 교반시킨다. 이어서, 반응혼합물을 빙수에 붓고 생성된 고체를 이소프로필 알콜 800ml로부터 재결정시켜 6-클로로-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-7-니트로-3-옥소-2H-1,4-벤족사진 37.03g을 수득한다. 상기 생성물중 0.51g을 에탄올 14ml로부터 재결정시켜 원소분석용 샘플 0.31g을 수득한다.

이 화합물은 하기의 물리화학적 특성을 갖는다.

ⅰ) 융점 : 243-245℃

ⅱ) $C_{10}H_9ClN_2O_4$에 대한 원소분석

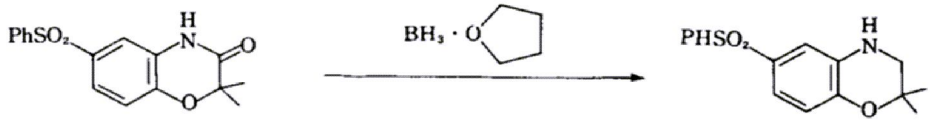
계산치(%) : C ; 46.80, H ; 3.53, N ; 10.92, Cl ; 13.81

실측치(%) : C ; 46.84, H ; 3.46, N ; 10.90, Cl : 13.91

ⅲ) NMR 스펙트럼(DMSO-d_6) δ(ppm) : 1,43(6H,s), 7.04(1H,s), 7.68(1H,s), 11.23(1H,s)

[참조실시예 5]

[반응식 6]



테트라하이드로푸란중의 브롬-테트라하이드로푸란 착물의 용액(1M) 35ml에 3,4-디하이드로-2,2-디메틸-3-옥소-6-페닐설포닐-2H-1,4-벤족사진 4.625g을 빙냉시키면서 가한후, 이 혼합물을 일정하게 교반시키면서 2시간 동안 가열환류 시킨다. 이 반응생성물을 메탄올 4.3ml로 희석시킨후 45분간 더 환류시킨다. 이어서 농축 염산 3.6ml를 가하여 혼합물을 45분간 더 환류시킨다. 이어서, 반응혼합물을 농축시키고 생성된 고체를 에테르안에서 분말화시킨후 여과한다. 이 분말화물을 수산화나트륨의 희석 수용액내에 현탁시키고 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 유기층을 물로 세척시키고 무수 황산마그네슘상에서 건조시키며 용매를 증류제거한다. 잔사를 에탄올 15ml로부터 재결정화시켜 3,4-디하이드로-2.2-디메틸-6-페닐설포닐-2H-1,4-벤족사진 3.76g을 수득한다.

이 화합물은 하기의 물리화학적 특성을 갖는다.

ⅰ) 융점 : 138-140.5℃

ⅱ) $C_{16}H_{17}NO_3S$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 63.34, H ; 5.65, N ; 4.62, S ; 10.57

실측치(%) : C ; 63.36, H ; 6.65, N ; 4.54, S ; 10.65

ⅲ) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.28(6H,s), 3.04(3H,s), 3.2-4.2(1H), 6.76(1H,dd), 7.1-7, 3(2H, m), 7.3-7.6(3H, m), 7.8-8.0(2H, m)

[참조실시예 6 내지 8]

하기 화합물은 참조실시예 5와 유사한 방법으로 합성한다.

[참조실시예 6]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-메틸설포닐-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

ⅰ) 융점 : 137-142℃

ⅱ) $C_{11}H_{15}NO_3S$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 54.75, H ; 6.27, N ; 5.80, S ; 13.29

실측치(%) : C ; 54.86, H ; 6.29, N ; 5.78, S ; 13.30

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.32(6H, s), 3.50(3H, s), 3.09(2H, d), 4.33(1H, s), 6.80(1H, dd), 7.1-7,3(2H, m)

[참조실시예 7]

6-클로로-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-7-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 139-140.5℃

ii) $C_{10}H_{11}ClN_2O_3$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 49.50, H ; 4.57, N ; 11.54, Cl ; 14.61

실측치 (%) : C ; 49.45, H ; 4.53, N ; 11.52, Cl ; 14.57

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.32(6H, s), 3.18(2H, d), 4.72(1H, s), 6.57(1H, s), 7.54(1H, s)

[참조실시예 8]

3,4-디하이드로-2,2- 디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 151-153℃

ii) $C_{10}N_{12}N_2O_3$에 대한 원소분석

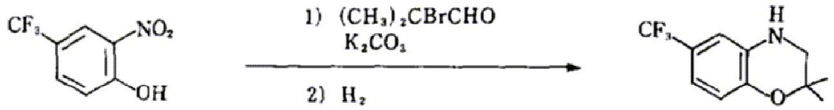
계산치 (%) : C ; 57.69, H ; 5.81, N ; 13.45

실측치 (%) : C ; 57.59, H ; 5.88, N ; 13.48

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.37(6H, s), 3.15(2H, d), 6.78(1H, d), 7.50(1H, d), 7.59(1H, dd)

[참조실시예 9]

[반응식 7]



(1) 2-니트로-4-트리플루오로메틸페놀 10g, 무수 탄산칼슘 8.0g 및 N,N-디메틸포름아미드 30ml의 혼합물에 N,N-디메틴포름아미드 23ml 중의 2-브로모이소부티르알데하이드 8.8g의 용액을 적가하고 혼합물을 실온에서 4일간 교반시킨다. 이어서 반응 혼합물을 빙수에 붓고 톨루엔으로 추출한다. 유기층을 0.5N 수산화나트륨 수용액으로 세척한 다음 물로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨 후 용매를 증류 제거시킨다. 전사를 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하고 헥산-에틸 아세테이트(3 : 1)로 용출시킨다. 용춤룸로부터 수득한 결정을 헥산 15ml로 2회 재결정시켜 2-(2-니트로-4-트리플루오로메틱페녹시)이소부티르알데하이드 4.428g을 수득한다.

(2) 에탄올 40ml내 상기 알데하이드 4.408g을 용해시키고 촉매량의 라니니켈을 가한후, 주위온도 및 압력하, 수소 스트림에서 환원시킨다. 이어서 촉매를 여과제거하고 용매를 증발제거시킨다. 잔사를 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하고 헥산-벤젠(3 : 2)으로 용출시켜 3,4-디하이드로-2.2-디메틸-6-트리플루오로메틸-2H-1,4-벤족사진 2.294g을 수득한다. 이 생성물 1g을 헥산 2ml로부터 재결정시켜 원소분석용 샘플 908mg을 얻는다.

이 화합물은 하기의 물리화학적 특성을 갖는다.

i) 융점 : 81-82℃

ii) $C_{11}H_{12}F_3NO$에 대한 원소분석

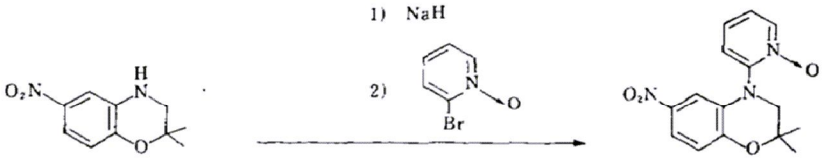
계산치 (%) : C ; 57.14, H ; 5.23, N ; 6.06, F ; 24.65

실측치 (%) : C ; 57.10, H ; 5.31, N ; 6.00, F ; 24.62

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.35(6H, s), 3.10(2H, s), 3.3-4.4(1H, 넓은 s), 6.7-7.1(3H, m)

[실시예 1]

[반응식 8]



N,N-디메틸포름아미드 10ml에 3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진 2.66g을 용해시키고, 이어서 수소화나트륨(오일내 60%) 1.02g을 가하고 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반시킨다. 이어서, 2-브로모피리딘 N-옥사이드 하이드로클로라이드 2.77g을 빙냉하면서 가하고, 열의 발생이 제거된후 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이어서 반응혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 분리하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨후 여과한다. 여과물을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용출제로 클로로포름을 사용하는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 조 2-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드를 수득한다.

클로로포름-에탄올로부터 재결정시켜 목적화합물 2.0g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 224-226℃

ii) $C_{15}H_{15}N_3O_4$에 대한 원소분석

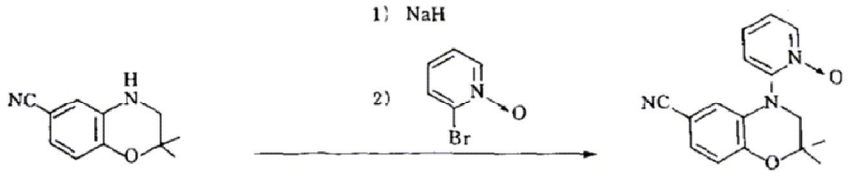
계산치 (%) : C ; 59.80, H ; 5.02, N ; 13.95

실측치 (%) : C ; 59.73, H ; 5.20, N ; 13.80

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1,42(6H,s), 3.69(2H,s), 6.94(1H,d), 7.05-7.41(3H,m), 7.49(1H,d), 7.77(1H,d), 8.31(1H,d)

[실시예 2]

[반응식 9]



N,N-디메틸포름아미드 10ml내 6-시아노-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-2H-1,4-벤족사진 1.5g을 용해시킨 다음, 수소화 나트륨 0.96g(오일중 60%)을 서서히 가한다. 10분 후, 2-브로모피리딘 N-옥사이드 하이드로클로라이드 3.36g을 수회에 걸쳐 가한후 열의 발생을 정지한 후 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 분리시키고, 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨후 여과시킨다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용출제로 에틸 아세테이트-메탄올(5 : 1)을 사용하는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 조 2-(6-시아노-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드를 수득한다. 에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 조결정 0.78g을 수득한다. 최종적으로, 결정을 에탄올로부터 재결정시켜 목적화합물 0.6g을 수득한다.

이 화합물은 하기의 물리화학적 특성을 갖는다.

i) 융점 : 175-177℃

ii) $C_{16}H_{15}N_3O_2$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 68.31, H ; 5.37, N ; 14.94

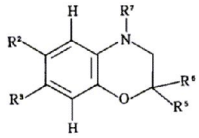
실측치 (%) : C ; 68.20, H ; 5.38, N ; 14.88

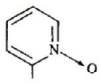
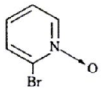
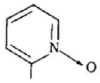
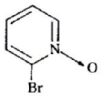
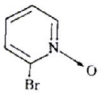
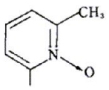
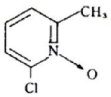
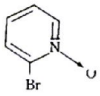
iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1,40(6H,s), 3.67(2H,s), 6.86-7.33(6H,m), 8.26-8.33(1H,m)

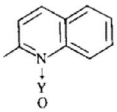
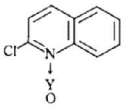
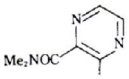
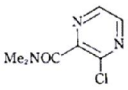
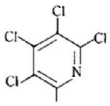
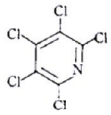
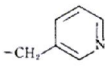
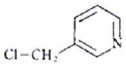
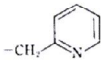
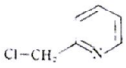
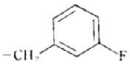
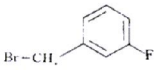
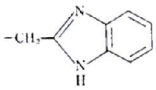
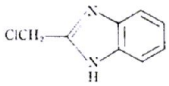
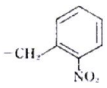
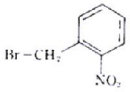
[실시예 3 내지 32]

하기 표에 기재된 화합물들은 실시예 1 및 2와 같은 방법으로 합성한다. 반응이 실온에서 잘 일어나지 않는 경우, 승온에서 반응을 수행하여야 한다. 염기로서, 수소화나트륨 뿐만 아니라 트리에틸아민 또는 탄산칼륨이 사용된다. 즉, 실시예 13 내지 27 및 32에서, 반응은 100℃ 내지 120℃에서, 또는 환류하에 가열하면서 수행된다. 염기로서, 실시예 13, 14, 17 내지 21 및 28 내지 31에서 트리에틸아민이 사용되고 실시예 15,16 및 22에서는 무수 탄산칼륨이 사용된다.

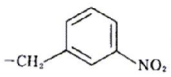
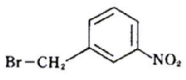
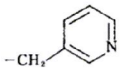
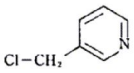
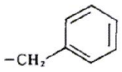
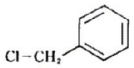
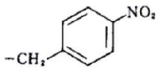
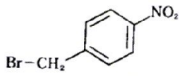
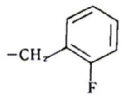
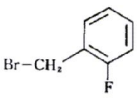
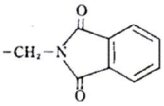
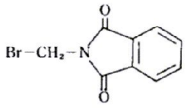
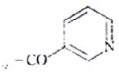
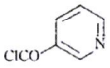
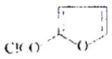
[표 4]



실시예 번호	R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	염	출발 화합물(V)
3	$PhSO_2$	H	CH_3	CH_3		유리	 · HCl
4	NO_2	H	H	H		유리	 · HCl
5	Br	H	CH_3	CH_3		유리	 · HCl
6	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리	 · HCl
7	$MeSO_2$	H	CH_3	CH_3		유리	 · HCl
8	Cl	NO_2	CH_3	CH_3		유리	· HCl

9	CF_3	H	CH_3	CH_3		HCl염		· HCl
10	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리		· HCl
11	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리		
12	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리		
13	CN	H	CH_3	CH_3		유리		.HCl
14	NO_2	H	CH_3	CH_3		HCl염		.HCl
15	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리		
16	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리		
17	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리		

.

18	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리	
19	NO_2	H	CH_3	CH_3		HCl염	 .HCl
20	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리	
21	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리	
22	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리	
23	CN	H	CH_3	CH_3		유리	
24	NO_2	H	CH_3	CH_3	$-CH_2COOC_2H_5$	유리	$BrCH_2COOC_2H_5$
25	CN	H	CH_3	CH_3	$-CH_2COOC_2H_5$	유리	$BrCH_2COOC_2H_5$
26	NO_2	H	CH_3	CH_3	$-CH(CH_3)COOC_2H_5$	유리	$Br-CH(CH_3)COOC_2H_5$
27	NO_2	H	CH_3	CH_3	$-CH_2CH_2OCH=CH_2$	유리	$BrCH_2CH_2OCH=CH_2$
28	NO_2	H	CH_3	CH_3		HCl염	 .HCl
29	NO_2	H	CH_3	CH_3		유리	
30	NO_2	H	CH_3	CH_3	$-COCH=CHCOOC_2H_5$	유리-•트랜스	$ClCOCH=CHCOOC_2H_5$
31	NO_2	H	CH_3	CH_3	$-COCOOC_2H_5$	유리	$ClCOCOOC_2H_5$
32	CN	H	CH_3	CH_3		유리	

이들 화합물의 물리화학적 특성은 다음과 같다.

[실시예 3]

2-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-페닐설포닐-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 123-124℃

ii) $C_{21}H_{20}N_2O_4S$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 63.62, H ; 5.08, N ; 7.07, S : 8.09

실측치(%) : C ; 63.42, H ; 5.09, N ; 7.05, S : 8.09

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.35(6H,s), 3.69(2H,t), 6.9-7.6(9H,m), 7.8-7.9(2H,m), 8.2-8.4(1H, m)

[실시예 4]

2-(3,4-디하이드로-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 139-141℃

ii) $C_{13}H_{11}N_3O_4 \cdot 0.1H_2O$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 56.77, H ; 4.10, N ; 15.28

실측치(%) : C ; 56.74, H ; 4.10, N ; 15.17

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 3.96(2H,t), 4.44(2H,t), 7.02(1H,d), 7.2-7.4(3H,m), 7.52(1H,d), 7.78(1H,dd), 8.36(1H,d)

[실시예 5]

2-(6-브로모-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 149-151℃

ii) $C_{15}H_{15}N_2O_2Br$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 53.75, H ; 4.51, N ; 8.36, Br ; 23.84

실측치(%) : C ; 53.74, H ; 4.49, N ; 8.39, Br ; 23.83

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.34(6H,s), 3.65(2H,s), 6.68-7.40(6H,m), 8.19-8.28(1H,m)

[실시예 6]

2-(3,4-디하이드로-2.2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)-6-메틸피리딘 N-옥사이

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 161-163℃

ii) $C_{16}H_{17}N_3O_4$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 60.94, H ; 5.43. N ; 13.33

실측치(%) : C ; 60.97, H ; 5.48, N ; 13.21

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1,43(6H,s), 2.57(3H,s), 3.65(2H,s), 6.89(1H,d), 7.13-7.28(3H,m), 7.40(1H,d), 7.70(1H,dd)

[실시예 7]

2-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-메틸설포닐-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 220-222℃

ii) $C_{16}H_{18}N_2O_4S$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 57.47, H ; 5.43, N ; 8.38, S ; 9.59

실측치(%) : C ; 57.51, H ; 5.49, N ; 8.30, S ; 9.59

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.38(6H,s), 2.86(3H,s), 3.65(2H,s), 6.9-7,5(6H,m), 8.2-8.3(1H,m)

[실시예 8]

2-(6-클로로-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-7-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 179-180.5℃

ii) $C_{15}H_{14}N_3O_4Cl$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 53.66, H ; 4.20, N ; 12.52, Cl ; 10.56

실측치(%) : C ; 53.58, H ; 4.25, N ; 12.39, Cl ; 10.61

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1,40(6H,s), 3.60(2H,넓은 s), 6.46(1H,s). 7.1-7.5(3H,m), 7.60(1H,s), 8.2-8.4(1H, m)

[실시예 9]

2-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-트리플루오로메틸-2H-1,4-벤족사진-4-일)피리딘 N-옥사이드 하이드로클

로라이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 144-166℃

ii) $C_{16}H_{15}N_2O_2F_3$ · HCl에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 53.27, H ; 4.47, N ; 7.77, Cl ; 9.83, F ; 15.80

실측치 (%) : C ; 53.08, H ; 4.38, N ; 7.68, Cl : 9.86, F ; 15.67

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.37(6H,s), 3.97(2H,s), 7.03(1H,d), 7.2-7.5(3H,m), 7.64(1H,dd), 7.8-8.1(1H,m), 8.76(1H,dd), 11.85(1H, 넓은 s)

[실시예 10]

2-(3,4디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)퀴놀린 1-옥사이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 183-184℃

ii) $C_{19}H_{17}N_3O_4$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 64.95, H ; 4.88, N ; 11.96

실측치 (%) : C ; 64.92, H ; 4.90, N ; 11.92

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1,43(6H,s), 3.84(2H,s), 6.94(1H,d), 7.24-7.90(7H,m), 8.71(1H,t의d)

[실시예 11]

3-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)-N,N-디메틸피라진-2-카복스아미드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 134-135℃(에탄올)

ii) $C_{17}H_{19}N_5O_4$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 57.14, H ; 5.36, N ; 19.60

실측치 (%) : C ; 57.19, H ; 5.47, N ; 19.52

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1,48(6H,s), 2.82(3H,s), 3.19(3H,s), 3.80(2H,s), 6.95(1H,d), 7.66(1H,d), 7.84(1H,dd), 8.26(1H,d), 8.37(1H,d)

실시예 12

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-(3,4,5,6-테트라클로로-2-피리딜)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 117-119℃

ii) $C_{15}H_{11}N_3O_3Cl_4$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 42.58, H ; 2.62, N ; 9.93, Cl ; 33.52

실측치 (%) : C ; 42.14, H ; 2.56, N ; 9.76, Cl ; 33.40

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.51(6H,s), 3.49(2H,s), 6.92-7.04(2H,m), 7.77(1H,dd)

[실시예 13]

3-(6-시아노-3,4-디하이드로-2.2-디메틸-2H-1,4-벤족사진-4-일)-메틸피리딘

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 107-108℃(에탄올-헥산)

ii) $C_{17}H_{17}N_3O$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 73.10, H ; 6.13, N ; 15.04

실측치 (%) : C ; 73.01, H ; 6.19, N ; 15.02

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.35(6H,s), 3.07(2H,s), 4.46(2H,s), 6.74-7.04(3H,m), 7.20-7.33(1H,m), 7.51-7.65(1H,m), 8.50-8.58(2H,m)

[실시예 14]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-(2-피리딜메틸)-2H-1,4-벤족사진 하이드로클로라이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 174-178℃(에탄올)

ii) $C_{16}H_{17}N_3O_3$ · HCl에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 57.23, H ; 5.40, N ; 12.51, Cl ; 10.56

실측치 (%) : C ; 57.36, H ; 5.39, N ; 12.59, Cl ; 10.77

iii) NMR 스펙트럼(DMSO-d_6) δ(ppm) : 1.34(6H,s), 3.37(2H,s), 5.04(2H,s), 6.84-6.96(1H,m), 7.48-7.61(2H,m), 7.72-7.91(2H,m), 8.37(1H, t의 d), 8.80-8.90(1H,m)

[실시예 15]

4-(3-플루오로벤질)-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 68-69℃(에탄올)

ii) $C_{17}H_{17}N_2O_3F$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 64.55, H ; 5.42, N ; 8.86, F ; 6.01

실측치 (%) : C ; 64.68, H ; 5.43, N ; 8.78, F ; 6.08

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.38(6H,s), 3.11(2H,s), 4.52(2H, s), 6.7-7.7(7H,m)

[실시예 16]

4-(2-벤즈이미다졸일메틸)-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 213-214℃

ii) $C_{18}H_{18}N_4O_3$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 63.89, H ; 5.36, N ; 16.56

실측치 (%) : C ; 63.87. H ; 5.39, N ; 16.55

iii) Mass 스펙트럼(EI) : m/z 338(M^+)

[실시예 17]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-(2-니트로벤질)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 116-118℃

ii) $C_{17}H_{17}N_3O_5$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 59.47, H ; 4.99, N ; 12.24

실측치 (%) : C ; 59.31, H ; 4.98, N ; 12.26

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.39(6H,s), 3.18(2H,s), 4.93(2H,s), 6.90(1H,d), 7.4-7.7(5H,m), 8.1-8.2(1H,m)

[실시예 18]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-(3-니트로벤질)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 125-127℃

ii) $C_{17}H_{17}N_3O_5 \cdot 0.1H_2O$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 59.16, H ; 5.02, N ; 12.17

실측치 (%) : C ; 59.04, H ; 4.93, N ; 12.10

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.20(6H,s), 3.12(2H,s), 4.60(2H,s), 6.81(1H,d), 7.4-7.7(4H,m), 8.0-8.2(2H,m)

[실시예 19]

3-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)메틸피리딘 하이드로클로라이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 186-189℃

ii) $C_{16}H_{18}N_3O_3Cl$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 57.23, H ; 5.40. N ; 12.51, Cl ; 10.56

실측치 (%) : C ; 57.21. H ; 5.26, N ; 12.70, Cl : 10.78

iii) NMR 스펙트럼 (DMSO-d_6) δ(ppm) : 1.33(6H,s), 3.29(2H,s), 4.84(2H,s), 6.84-6.93(1H,m), 7.48-7.59(2H,m), 7.91-8.06(1H,m), 8.36-8.50(1H,m), 8.77-8.89(2H,m)

[실시예 20]

4-벤질-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 92-93℃

ii) $C_{17}H_{18}N_2O_3$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 68.44. H ; 6.08, N ; 9.39

실측치 (%) : C ; 68.57, H ; 6.13. N ; 9.30

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.36(6H,s), 3.06(2H,s), 4.28(2H, s), 6.78(1H,d), 7.2-7.4(5H,m), 7.5-7.7(2H,m)

[실시예 21]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-(4-니트로벤질)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 118-119℃

ii) $C_{17}H_{17}N_3O_5$에 대한 원소분석

계산치 (%) : C ; 59.47, H ; 4.99. N ; 12.24

실측치 (%) : C ; 59.47, H ; 4.90, N ; 12.32

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.39(6H,s), 3.13(2H,s), 4.61(2H,s), 6.82(1H,d), 7.40-7.67(4H,m), 8.13-8.28(2H,m)

[실시예 22]

4-(2-플루오로벤질)-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 오일

ii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.32(6H,s), 3.11(2H,s), 4.54(2H,s), 6.77(1H,dd), 6.9-7.4(4H,m), 7.5-7.7(2H,m)

iii) 질량 스펙트럼(FAB) : m/z 316(M^+)

[실시예 23]

6-시아노-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-4-(프탈이미도메틸)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 147-148℃

ii) $C_{20}H_{17}N_3O_3$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 69,15, H ; 4.93, N ; 12.10

실측치(%) : C ; 69.21, H ; 4.96, N ; 12.06

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.32(6H,s), 3.44(2H,s), 5.23(2H,s), 6.76(1H,d), 7.0(1H,dd), 7.67-7.96(5H,m)

[실시예 24]

에틸 (3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 95-96℃(에틸 아세테이트-n-헥산)

ii) $C_{14}H_{18}N_2O_5$에 대한 원소분석

계샨치(%) : C ; 57.14, H ; 6.16, N ; 9.52

실측치(%) : C ; 57.16, H ; 6.15, N ; 9.43

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.27(3H,t), 1.36(6H,s), 3.21(2H,s), 4.10(2H,s), 4.20(2H,q), 6.77(1H,d), 7.37(1H,d), 7.59(1H,dd)

[실시예 25]

에틸 (6-시아노-3.4-디하이드로-2,2-디메틸-2H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 52-53℃

ii) $C_{15}H_{18}N_2O_3$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 65.68, H ; 6.61, N ; 10.21

실측치(%) : C ; 65.81, H ; 6.65, N ; 10.20

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.28(3H,t), 1.36(6H,s), 3.20(2H, s), 4.01(2H,s), 4.20(2H,q), 6.67(1H,d), 6.75(1H,d), 6.95(1H,dd)

[실시예 26]

에틸 2-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)프로피오네이트

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 77-78℃

ii) $C_{15}H_{20}N_2O_5$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 58.43, H ; 6.54, N ; 9.09

실측치(%) : C ; 58.41, H ; 6.47, N ; 9.13

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.15-1.75(12H,m), 3.15(2H,s), 4.20(2H,q), 4.57(1H,q), 6.80(1H,dd), 7.50-7.75(2H,m)

[실시예 27]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-(2-비닐옥시에틸)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 56-56.5℃

ii) $C_{14}H_{18}N_2O_4$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 60.42, H ; 6.52, N ; 10.07

실측치(%) : C ; 60.37, H ; 6.44, N ; 10.00

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.35(6H,s), 3.23(2H,s), 3.68(2H, t), 3.93(2H,s), 4.05(1H,dd), 4.21(1H,dd), 6.47(1H,dd), 6.80(1H,d), 7.47-7.84(2H,m)

[실시예 28]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-4-니코티노일-6-니트로-2H-1,4-벤족사진 하이드로클로라이드

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 158-159℃(에탄올)

ii) $C_{16}H_{15}N_3O_4$ · HCl에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 54.94. H ; 4.61, N ; 12.01, Cl ; 10.14

실측치(%) : C ; 55.01, H ; 4.64, N : 12.04. Cl ; 10.16

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.28(6H,s), 3.75(2H,s), 7.13(1H, d), 7.8-8,1(2H,m), 8.4-8.8(2H, m), 8.9-9.2(2H, m), 11.1(1H,넓은 s)

[실시예 29]

4-(2-푸로일)-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 112-116.5℃(에탄올)

ii) $C_{15}H_{14}N_2O_5$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 59.60, H ; 4.67, N ; 9.27

실측치(%) : C ; 59.56, H ; 4.62, N ; 9.31

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 2.42(6H,s), 3.84(2H,s), 6.53(1H, dd), 6.94(1H,d), 7.16(1H,dd), 7.45(1H,dd), 7.91(1H,dd), 8.13(1H,d)

[실시예 30]

에틸 트랜스-4-(3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-2H-1,4-벤족사진-4-일)-4-옥소-2-부테노에이트

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 93-95℃

ii) $C_{16}H_{18}N_2O_6$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 57.48, H ; 5.43, N ; 8.38

실측치(%) : C ; 57.30, H ; 5.41, N ; 8.19

iii) NMR 스펙트럼 (DMSO-d_6) δ(ppm) : 1.24(3H,t), 1.32(6H,s), 3.86(2H,s), 4.21(2H,q), 6.74(1H,d), 7.08(1H,d), 7.56(1H,d), 7.97(1H,dd), 8.5-8.9(1H, broad s)

[실시예 31]

3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-4-에틸옥살일-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

ⅰ) 융점 : 80-81℃

ⅱ) $C_{14}H_{16}N_2O_6$에 대한 원소분석

계산치(%) : C ; 54.54, H ; 5.23, N ; 9.09

실측치(%) : C ; 54.51, H ; 5.19, N ; 9.05

iii) NMR 스펙트럼($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.37-1,41(3H,m), 1,42(3H,s), 1,45 (3H,s), 3.57(2H×2/5,s), 3.83(2H×3/5,s), 4.36-4.46(2H,m), 6.99(1H,d), 8.02 (1H,m), 9.11(1H,넓은 s)

[실시예 32]

6-시아노-3,4-디하이드로-2,2-디메틸-4-(2-옥소-3-옥솔라닐)-2H-1,4-벤족사진

물리화학적 특성 :

i) 융점 : 144-146℃(에탄올)

ii) $C_{15}H_{16}N_2O_3$에 대한 원소분석

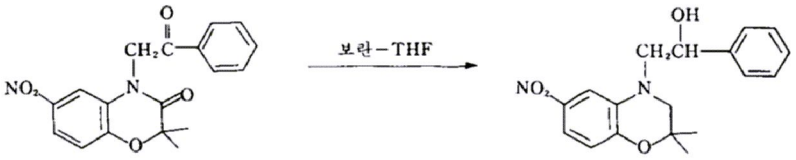
계산치(%) : C ; 66.16, H ; 5.92, N ; 10.29

실측치(%) : C ; 66.03, H ; 5.93, N ; 10.21

iii) NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$) δ(ppm) : 1.38(3H,s), 1,41(3H,s), 2.2-2.7(2H,d), 2.99(2H,d), 4.2-4.8(3H,m), 6.82(1H,d), 6.89(1H,d), 7.05(1H,dd)

[실시예 33]

[반응식 10]



아르곤 기체 스트림내에서 3,4-디하이드로-2,2-디메틸-6-니트로-3-옥소-4-페나실-2H-1,4-벤족사진 1.5g을 테트라하이드로푸란내 1.0M 붕소 용액 30ml에 0 내지 -10℃에서 가한다.

상기 용액을 70℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이 시간 말기에 메탄을 5.6ml를 서서히 가한다. 70℃에서 15분간 교반시킨후 농축 염산 5.6ml를 가하고 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 더 교반시킨다. 이어서 용매를 증류 제거하고 잔사를 물 30ml로 희석시키며 탄산칼륨으로 알칼리성으로 만든후 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 추출물을 무수 황산마그네슘상에서 건조시키고 용매를 증류제거한다. 잔사를 실리카겔 컬럼